

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/059368 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/78**,
9/64

[FR/FR]; 14, rue de Marsal, F-54000 Nancy (FR).
DANOUX, Louis [FR/FR]; 12, rue de Bretagne, F-54420
Saulxures Les Nancy (FR). **PAULY, Gilles** [FR/FR]; 5,
rue de Begonias, F-54000 Nancy (FR).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00066

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2003 (07.01.2003)

(74) **Anwalt: FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH &
Co. KG, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, JP, KR, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

(30) **Angaben zur Priorität**:
02/00423 15. Januar 2002 (15.01.2002) FR

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US)**: **COGNIS FRANCE S.A.** [FR/FR]; Boussens,
F-31360 Saint-Martory (FR).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US)**: **MOUSSOU, Philippe**

(54) **Title**: ACTIVE SUBSTANCES FOR USE IN COSMETIC AND/OR PHARMACEUTICAL PRODUCTS, OBTAINABLE FROM THE FERMENTATION OF PLANT COMPONENTS AND/OR PLANT EXTRACTS

(54) **Bezeichnung**: WIRKSTOFFE FÜR KOSMETISCHE UND/ODER PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG, DIE AUS DER FERMENTATION VON PFLANZENBESTANDTEILEN UND/ODER PFLANZLICHEN EXTRAKTEN ERHALTEN WERDEN

(57) **Abstract**: The invention relates to cosmetic and/or pharmaceutical active substances that are obtained by fermenting plant components and/or plant extracts and to a corresponding method. Said method comprises the following steps: (a) the plant components and/or plant extracts are reduced in size and/or pressed out and/or extracted and processed to a fermentation broth; (b) the fermentation broth is optionally pasteurized or sterilized; (c) the fermentation broth so prepared is inoculated with microorganisms; (d) the fermentation broth so inoculated is fermented; and optionally (e) after completion of fermentation, the fermentation broth is reprocessed and the active substances are removed.

(57) **Zusammenfassung**: Vorgeschlagen werden kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe, die dadurch erhältlich sind, dass man Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte fermentiert, sowie ein Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass man (a) Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte zerkleinert und/oder auspresst und/oder extrahiert und zu einer Fermentationsbrühe verarbeitet, (b) gegebenenfalls die Fermentationsbrühe pasteurisiert bzw. sterilisiert, (c) die so vorbereitete Fermentationsbrühe mit den Mikroorganismen inoculiert, (d) die so inoculierte Fermentationsbrühe fermentiert, und gegebenenfalls (e) nach Beendigung der Fermentation die Fermentationsbrühe aufarbeitet und die Wirkstoffe abtrennt.

WO 03/059368 A1

**WIRKSTOFFE FÜR KOSMETISCHE UND/ODER PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG,
DIE AUS DER FERMENTATION VON PFLANZENBESTANDTEILEN UND/ODER
PFLANZLICHEN EXTRAKTEN ERHALTEN WERDEN**

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Kosmetik und betrifft neue Wirkstoffe aus fermentierten Pflanzenbestandteilen und/oder pflanzlichen Extrakten, ein Verfahren zu deren Herstellung, Zubereitungen, die diese Wirkstoffe enthalten sowie eine Vielzahl an Verwendungen für die neuen Wirkstoffe.

Stand der Technik

Schon in den Zeiten der Antike hat der Wunsch nach ewiger Schönheit und Jugend bestanden. Während von Kleopatra überliefert ist, dass sie regelmäßig ein Bad in Eselsmilch zu nehmen pflegte – heute wissen wir um die Wirkung der darin enthaltenen Milchproteine – mussten weniger begüterte Frauen darauf hoffen, dass ihr Wunsch von den Göttern erhört würde. Es steht zu vermuten, dass dies nur selten von Erfolg gekrönt worden ist. Heutzutage ist jugendliches Aussehen und eine faltenarme Haut kein Privileg einiger weniger Verbraucherinnen, sondern steht trotz teilweise erheblicher Preisunterschiede bei den Präparaten grundsätzlich allen Frauen zur Verfügung. Auch wenn die kosmetische Chemie keine Wunder vollbringen kann, hat aber gerade in den letzten Jahren das Wissen um die biochemischen Abläufe in den Zellen von Haut und Haaren sprunghaft zugenommen. Konsequenterweise haben sich dadurch natürlich Ansätze ergeben, auf welche Weise man Schädigungen, die durch natürliche Alterung oder Umwelteinflüsse eintreten, verhindern oder beheben kann. In gleicher Weise sind jedoch auch die Anforderungen gestiegen, die die Verbraucherinnen (und zunehmend auch Verbraucher) an solche sogenannten „Anti-Ageing Mitteln“ stellen. Ganz abgesehen davon, dass die Zubereitungen grundsätzlich einen pflegenden Charakter aufweisen sollen, die Haut gegen Austrocknung schützen sollen und optimal haut- und gegebenenfalls schleimhautverträglich sein müssen, sollen sie vor UV-Strahlung und Umweltgiften schützen, das Immunsystem stimulieren und anti-inflammatorisch wirksam sein.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Verwendung von Fermentationsprodukte von Milchproteinen, wie beispielsweise Kefir, Kumys, Kuban, Leben und Mazun für die menschliche Ernährung hinreichend bekannt sind [vgl. z.B. Hesseltine, **Mycologia** **57, 1-148 (1965)**]. Fermentationsprodukte der Agave sind als Pulque bekannt. Durch Fermentation von Sucrose, Rosinen oder Zitronen werden Tibi oder Ginger Ale erhalten. Un-

ter Busa versteht man ein Getränk, welches man durch Fermentation von Reis und Zucker erhält. Bislang ist über den Einsatz von Fermentationsprodukten in der Kosmetik jedoch wenig bekannt. Von fermentierter Molke ist bekannt, dass sie das äußere Erscheinungsbild der Haut verbessern soll [**FR-B1 2718752**, World Trust Investment]. Die Verwendung von Kefir für die Hautbehandlung sowie als Mittel gegen Ekzeme, Mycosen und Akne ist aus **der EP-A2 0315541** (L'Oréal) bekannt. In der **ES-B1 2116201** (Javier Uruena Mendez) wird weiter vorgeschlagen, Kefir für die Regeneration von Kapillargefäßen einzusetzen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat folglich darin bestanden, neue Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die das oben beschriebene komplexe Anforderungsprofil erfüllen. Im Hinblick auf die BSE-Diskussion bestand ferner der Wunsch, dass es sich bei diesem „Multi-funktionswirkstoffen“ um pflanzliches Produkte handelt.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe, die dadurch erhältlich sind, dass man Pflanzenbestandteile, wie beispielsweise Wurzeln, Knollen, Blätter, Früchte und/oder pflanzliche Extrakte fermentiert.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Fermentationsprodukte über eine Vielzahl von vorteilhaften Eigenschaften verfügen, die für den Einsatz in der Kosmetik zum Schutz und zur Pflege von Haut und Haaren wichtig sind. So schützen die Wirkstoffe gegen den schädigenden Einfluss von UV-Strahlen und wirken beispielsweise bei Sonnenbrand anti-inflammatorisch. Sie stimulieren den Metabolismus in vielfältiger Weise, beispielsweise regen sie die Synthese von dermalen Makromolekülen an und inhibieren gleichzeitig deren Abbau. Sie verbessern die Hydratation der Haut und das Hautgefühl.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffen, bei dem man Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte fermentiert.

Dabei werden

- (a) die Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte zerkleinert und/oder auspresst und/oder extrahiert und zu einer Fermentationsbrühe verarbeitet,
- (b) gegebenenfalls die Fermentationsbrühe pasteurisiert bzw. sterilisiert,
- (c) die so vorbereitete Fermentationsbrühe mit den Mikroorganismen inoculiert,

- (d) die so inoculierte Fermentationsbrühe fermentiert, und gegebenenfalls
- (e) nach Beendigung der Fermentation die Fermentationsbrühe aufgearbeitet und die Wirkstoffe abgetrennt.

Die zu einer Fermentationsbrühe zu verarbeitenden pflanzlichen Bestandteile werden ausgewählt aus der Gruppe der Samen, Knollen, Wurzeln, Blätter, Früchte, pflanzlichen Proteinkonzentraten, -isolaten und/oder -hydrolysaten. Bevorzugt werden als Pflanzenbestandteile Früchte und Samen eingesetzt.

Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte

Es werden Knollen, Wurzeln, Blätter und bevorzugt Samen und/oder Früchte in zerkleinerter und/oder ausgepresster und/oder extrahierter Form eingesetzt,

ausgewählt aus der Gruppe der Pflanzen und/oder Pflanzenbestandteile von Kartoffeln, Reis, Soja, Weizen, Gerste, Hafer, Roggen, Buchweizen, Bohnen, Erbsen, Leinsamen, Baumwolle, Sesam, Lupinen, Raps, Hanf, Cocuspalme, Sonnenblumen, Luzerne, Hibiscus, Maca, Quinoa, Mandel, Moringa, Seide, Baobab, Cassia, Irvingia, Distel und Ölpalme;

oder ausgewählt aus der Gruppe der Früchte der Äpfel, Birnen, Quitten, Mispel, Hagebutten, Kirschen, Pflaumen, Pfirsiche, Aprikosen, Granatäpfel, Beeren, Trauben, Zitronen, Ananas, Cherimoya, Guaven, Mango, Karambole, Litchi, Kiwi, Banane, Cocusnuß, Mandeln, Papaya, Avocado, Tamarinde, Baobab, Stachelanone, Netzanone, Mamay-Apfel, Atemoya, Ilama, Sancoya, Granadillo, Sapodilla, Rambutan, Mangostane, Durian, Karambola, Bibasse (Wolltraube), Pricky Pear Kaktus, Pitahaya, Langsat, Jackfrucht, Chemdak, Virginische Dattelpflaume, Sharon Frucht (Kaki).

Mikroorganismen

Im Hinblick auf eine optimierte Ausbeute an Wirkstoffen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Fermentation in Gegenwart einer Mischung verschiedener Mikroorganismen durchzuführen. Besonders bevorzugt ist es dabei, wenn man Mischungen verschiedener Mikroorganismen einsetzt, die einerseits wenigstens einen Vertreter aus der Gruppe Lactobacillus, Lactococcus und Leuconostoc und andererseits wenigstens eine Hefe enthalten. Typische Beispiele für geeignete Mikroorganismen sind die folgenden : Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei, Lactobacillus caucasicus, Lactobacillus cellobiosus, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus hilgardii, Lactobacillus kefir, Lacto-

bacillus kefiranofaciens, *Lactobacillus kefirgranum*, *Lactobacillus parakefir*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*, *Lactococcus lactis* subsp. *diacetylactis*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Lactococcus plantarum*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc citroverum*, *Leuconostoc dextranicum*, *Leuconostoc kefir*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Candida kefir*, *Candida tenuis*, *Kluyveromyces bulgaricus*, *Kluyveromyces fragilis*, *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces carbajali*, *Saccharomyces carlbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces delbrueckii*, *Saccharomyces florentinus*, *Saccharomyces globosus*, *Saccharomyces kefir*, *Saccharomyces marxianus*, *Saccharomyces unisporus*, *Torula homii*, *Torula kefir*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus durans*, *Acetobacter aceti* und *Acetobacter rasens* sowie deren Gemische. Sowohl die Bakterien als auch die Hefen können in unterschiedlichen Gewichtsverhältnissen eingesetzt werden, zumal sich diese während der Fermentation ändern. Das Okulat der Milchsäurebakterien beträgt zwischen 10^2 und 10^8 cfu/ml, vorzugsweise zwischen 10^3 und 10^6 cfu/ml. Das Verhältnis von unterschiedlichen Milchsäurebakterien *Lactobacillus*, *Lactococcus* und *Leuconostoc* zueinander kann 1:1000 bis 1000 : 1, vorzugsweise 1:100 bis 100 : 1 betragen. Okulate von Hefen enthalten zwischen 10^2 und 10^7 cfu/ml, vorzugsweise zwischen 10^3 und 10^5 cfu/ml. Das Verhältnis von Milchsäurebakterien zu Hefen beträgt 1 : 100000 bis 100000 : 1, vorzugsweise 1:1000 bis 1000:1. Die Mikroorganismen können rein eingesetzt werden, es können aber auch Kefir- oder Tibi-Mischungen zum Einsatz gelangen, die als solche käuflich zu erwerben sind.

Fermentation

Die Fermentation kann in fünf Phasen untergliedert werden:

1. Herstellung der Fermentationsbrühe/Extraktion,
2. gegebenenfalls Pasteurisierung bzw. Sterilisierung,
3. Inoculation,
4. Eigentliche Fermentation sowie gegebenenfalls
5. Aufarbeitung der Produkte.

Herstellung der Fermentationsbrühe / Extraktion

Zur Herstellung der Fermentationsbrühe werden die pflanzlichen Ausgangsstoffe wie beispielsweise zerkleinerte Pflanzenteile, pflanzliche Extrakte, zerkleinerte und/oder extrahierte

Samen, Knollen, Wurzeln oder Blätter, Proteinkonzentrate, -hydrolysate oder -isolate, zerkleinerte und/oder extrahierte Früchte entsprechend ihrer Härte direkt gemahlen oder zunächst aufgebrochen und dann weiter zu einer wässrigen, organischen oder wässrig/organischen Dispersion verarbeitet. Die Herstellung der Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Pflanzen bzw. Pflanzenteile. Bezüglich der geeigneten herkömmlichen Extraktionsverfahren wie der Mazeration, der Remazeration, der Digestion, der Bewegungsmazeration, der Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, der Gegenstromextraktion, der Perkolation, der Reperkolation, der Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), der Diakolation und Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss die in einem Soxhlet-Extraktor durchgeführt wird, die dem Fachmann geläufig und im Prinzip alle anwendbar sind, sei der Einfachheit halber beispielsweise auf **Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis**, (5. Auflage, Bd. 2, S. 1026-1030, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York 1991) verwiesen. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkulationsmethode.

Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohem Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie Ethylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 30 bis 60°C. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Vor der Inokulation mit Mikroorganismen werden die organischen Lösungsmittel beispielsweise durch Destillation oder Evaporieren vollständig oder annähernd vollständig entfernt. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion der Saaten liegen im Bereich von 3 to 30, insbesondere 6 bis 25 Gew.-%.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann je nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte weisen in der Regel einen Feststoffgehalt im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% auf. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage.

Vorzugsweise erfolgt die Herstellung der Fermentationsbrühe durch Extraktion des pflanzlichen Materials, gegebenenfalls auch mehrfach, mit Wasser im schwach alkalischen Bereich, wobei gegebenenfalls unlösliche Feststoffe beispielsweise durch Filtration oder Zentrifugieren abgetrennt werden. In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Extraktion ebenfalls im wässrigen Medium, jedoch im sauren Bereich, wobei die Proteine ausgefällt, abgetrennt und mit Wasser im schwach alkalischen Bereich wieder gelöst werden.

In einer weiteren Ausführungsform wird das pflanzliche Material lediglich zerkleinert, gemahlen und in Wasser oder alkalisch wässrigem Medium dispergiert und direkt fermentiert ohne weitere Extraktion oder Auftrennung.

In einer weiteren Ausführung der Erfindung wird die Fermentationsbrühe aus pflanzlichen Proteinisolaten oder –konzentraten hergestellt, die kommerziell zu erwerben sind und in Wasser oder alkalisch wässrigem Medium dispergiert werden.

Dienen Früchte als Ausgangsstoffe so können diese entweder zermahlen oder gepresst werden, so dass die Pulpe oder Saft ohne weitere Extraktion eingesetzt werden.

Zur Herstellung der Fermentationsbrühe kann diesen Ausgangsstoffen weitere typische Additive hinzugefügt werden, wie beispielsweise Sojapepton, Malzextrakt oder fermentierbare Zucker (z.B. Saccharose oder Glucose). Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Fermentationsbrühen auf einen Ausgangs-pH-Wert von 4,5 bis 8,5, bei proteaginösen Edukten auf 6,5 bis 8 einzustellen.

Pasteurisierung bzw. Sterilisierung

Die Pasteurisierung bzw. Sterilisierung der Fermentationsbrühen wird üblicherweise bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 135 °C über einen Zeitraum von 1 bis 30 min durchgeführt.

Inoculation

Im Rahmen der Inoculation können die Milchsäurebakterien und die Hefen in unterschiedlichen Mengen und Gewichtsverhältnissen eingesetzt werden. Typischerweise werden die Bakterien in Mengen von 10^2 bis 10^8 , vorzugsweise 10^3 bis 10^6 cfu/ml verwendet. Das Gewichtsverhältnis der verschiedenen Milchsäurebakterien untereinander, also Lactobacillus, Lactococcus und Leuconostoc, kann jeweils 1 : 1.000 bis 1.000 : 1 und vorzugsweise 1 : 100 bis 100 : 1 betragen. Die Hefen können in Mengen von 10^2 bis 10^7 , vorzugsweise 10^3 bis 10^5 cfu/ml eingesetzt werden. Das Gewichtsverhältnis zwischen Bakterien und Enzymen kann schließlich 1 : 100.000 bis 100.000 : 1 und vorzugsweise 1 : 1.000 bis 1.000 : 1 betragen.

Fermentation

Die Fermentation wird üblicherweise bei Temperaturen im Bereich von 10 und 47 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 37 °C in einem statischen oder einem geschlossenen Rührtank durchgeführt. Die Fermentationszeit kann zwischen einigen Stunden und einigen Tagen variieren und liegt in der Regel zwischen 12 und 48 h. Im Zuge der Fermentation findet die Umwandlung der fermentierbaren Zucker in organische Säuren, Ethanol, Kohlendioxid und Aromaten statt. In der Folge ist ein Abfall des pH-Wertes zu beobachten, der sich in der Regel bei 4 bis 5 einpendelt. Des weiteren kommt es zu einer Proteolyse der enthaltenen Proteine unter Bildung von kurzkettigen Peptiden und Aminosäuren, die infolge des sauren pH-Wertes niedergeschlagen werden.

Produktaufarbeitung

Als Fermentationsprodukte, die entweder als lösliche Fraktionen als feste Rückstände anfallen, kommen die rohe Fermentationsbrühe, die daraus erhältlichen rohen löslichen Fraktionen, die während der Fermentation gebildeten niedermolekularen Metaboliten (Aminosäuren,

Oligopeptide, Oligosaccharide, organische Säuren, Aromaten etc.), die festen Rückstände der niedergeschlagenen fermentierten Proteine sowie die fermentierten Polysaccharide in Frage. Diese ganz unterschiedlichen Produkte können unter Anwendung an sich bekannter Trennverfahren, wie beispielsweise Zentrifugieren, Membranfiltration (Mikrofiltration, Ultrafiltration, Nanofiltration), Flüssig-flüssig- oder Festphasenextraktion, Chromatographie, Fällung aus Lösemitteln und dergleichen gewonnen werden. Die noch in den Fermentationsprodukten enthaltenen Mikroorganismen müssen natürlich vor einer Konfektionierung als Endprodukte abgetrennt, zerstört oder inaktiviert werden. Hierzu kommen bekannte Techniken, wie eine thermische Behandlung (Pasteurisierung, Sterilisierung), Zellzerstörung, Mikrofiltration, Zentrifugieren und dergleichen in Betracht. Werden fermentierte Proteine als Endprodukte erhalten, so können diese entweder als feste Niederschläge eingesetzt oder durch Absenken des pH-Wertes als Lösungen verwendet werden.

Kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen, welche die neuen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 5, insbesondere 0,1 bis 2 und besonders bevorzugt 0,5 bis 1 Gew.-% - bezogen auf die Mittel – enthalten. Gegebenfalls können die Fermentierungsprodukte vor der Einarbeitung in kosmetische und/oder pharmazeutische Mittel mit den üblichen Methoden in Mikro- oder Nanokapseln eingeschlossen werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen, wie beispielsweise Haarshampoos, Haarlotionen, Schaumbäder, Duschbäder, Cremes, Gele, Lotionen, alkoholische und wässrig/alkoholische Lösungen, Emulsionen, Wachs/ Fett-Massen, Stiftpräparaten, Pudern oder können ferner als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe milde Tenside, Ölkörper, Emulgatoren, Perlglanzwachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Polymere, Siliconverbindungen, Fette, Wachse, Lecithine, Phospholipide, biogene Wirkstoffe, UV-Lichtschutzfaktoren, Antioxidantien, Deodorantien, Antitranspirantien, Antischuppenmittel, Filmbildner, Quellmittel, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Tyrosininhibitoren (Depigmentierungsmittel), Hydrotrope, Solubilisatoren, Konservierungsmittel, Parfümöle, Farbstoffe und dergleichen enthalten.

Tenside

Als oberflächenaktive Stoffe können anionische, nichtionische, kationische und/oder amphotere bzw. zwitterionische Tenside enthalten sein, deren Anteil an den Mitteln üblicherweise bei etwa 1 bis 70, vorzugsweise 5 bis 50 und insbesondere 10 bis 30 Gew.-% beträgt. Typische Beispiele für anionische Tenside sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate, α -Methylestersulfonate, Sulfosäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Fettsäureethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren, wie beispielsweise Acyllactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für nichtionische Tenside sind Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphenolpolyglycolether, Fettsäurepolyglycolester, Fettsäureamidpolyglycolether, Fettaminpolyglycolether, alkoxylierte Triglyceride, Mischether bzw. Mischformale, gegebenenfalls partiell oxidierte Alk(en)yloligoglykoside bzw. Glucuronsäurederivate, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für kationische Tenside sind quartäre Ammoniumverbindungen, wie beispielsweise das Dimethyldistearylammoniumchlorid, und Esterquats, insbesondere quaternierte Fettsäuretrialkanolaminestersalze. Typische Beispiele für amphotere bzw. zwitterionische Tenside sind Alkylbetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaine und Sulfobetaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Typische Beispiele für besonders geeignete milde, d.h. besonders hautverträgliche Tenside sind Fettalkoholpolyglycolethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate, α -Olefinsulfonate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine, Amphoacetale und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

Ölkörper

Als Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C_6 - C_{22} -Fettsäuren mit linearen oder verzweigten C_6 - C_{22} -Fettalkoholen bzw. Ester von verzweigten C_6 - C_{13} -Carbonsäuren mit linearen oder verzweigten C_6 - C_{22} -Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylerucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyleleat, Behenylbehenat, Behenylrucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyleleat, Erucylbehenat und Erucylrucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C_6 - C_{22} -Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von C_{18} - C_{38} -Alkylhydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C_6 - C_{22} -Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C_6 - C_{10} -Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C_6 - C_{18} -Fettsäuren, Ester von C_6 - C_{22} -Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C_2 - C_{12} -Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C_6 - C_{22} -Fettalkoholcarbonate, wie z.B. Dicaprylyl Carbonate (Cetiol® CC), Guerbetcarbonate auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 C Atomen, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C_6 - C_{22} -Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, wie z.B. Dicaprylyl Ether (Cetiol® OE), Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle (Cyclomethicone, Siliciummethicontypen u.a.) und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

Emulgatoren

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe sowie Alkylamine mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest;
- Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alk(en)ylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- Anlagerungsprodukte von 1 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Partialester von Glycerin und/oder Sorbitan mit ungesättigten, linearen oder gesättigten, verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Partialester von Polyglycerin (durchschnittlicher Eigenkondensationsgrad 2 bis 8), Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400 bis 5000), Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Alkylglucosiden (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucosiden (z.B. Cellulose) mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen oder verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin.
- Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- Wollwachsalkohole;
- Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- Block-Copolymere z.B. Polyethylenglycol-30 Dipolyhydroxystearate;
- Polymeremulgatoren, z.B. Pemulen-Typen (TR-1,TR-2) von Goodrich;
- Polyalkylenglycole sowie
- Glycerincarbonat.

➤ Ethylenoxidanlagerungsprodukte

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

➤ Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside

Alkyl- und/oder Alkenyloligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

➤ Partialglyceride

Typische Beispiele für geeignete Partialglyceride sind Hydroxystearinsäuremonoglycerid, Hydroxystearinsäurediglycerid, Isostearinsäuremonoglycerid, Isostearinsäurediglycerid, Ölsäuremonoglycerid, Ölsäurediglycerid, Ricinolsäuremonoglycerid, Ricinolsäurediglycerid, Linolsäuremonoglycerid, Linolsäurediglycerid, Linolensäuremonoglycerid, Linolensäurediglycerid, Erucasäuremonoglycerid, Erucasäurediglycerid, Weinsäuremonoglycerid, Weinsäurediglycerid, Citronensäuremonoglycerid, Citronendiglycerid, Äpfelsäuremonoglycerid, Äpfelsäurediglycerid sowie deren technische Gemische, die untergeordnet aus dem Herstellungsprozeß noch geringe Mengen an Triglycerid enthalten können. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Partialglyceride.

➤ Sorbitanester

Als Sorbitanester kommen Sorbitanmonoisostearat, Sorbitansesquiisostearat, Sorbitandiisostearat, Sorbitantriisostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitansesquioleat, Sorbitandioleat, Sorbitantrioleat, Sorbitanmonoerucat, Sorbitansesquierucat, Sorbitandierucat, Sorbitantrierucat, Sorbitanmonoricinoleat, Sorbitansesquiricinoleat, Sorbitandiricinoleat, Sorbitantriricinoleat, Sorbitanmonohydroxystearat, Sorbitansesquihydroxystearat, Sorbitandihydroxystearat, Sorbitantrihydroxystearat, Sorbitanmonotartrat, Sorbitansesquitartrat, Sorbitanditartrat, Sorbitantritartrat, Sorbitanmonocitrat, Sorbitansesquicitrat, Sorbitandicitrat, Sorbitantricitrat, Sorbitanmonomaleat, Sorbitansesquimaleat, Sorbitandimaleat, Sorbitantrimaleat sowie deren technische Gemische. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Sorbitanester.

➤ Polyglycerinester

Typische Beispiele für geeignete Polyglycerinester sind Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (Dehymuls® PGPH), Polyglycerin-3-Diisostearate (Lameform® TGI), Polyglyceryl-4 Isostearate (Isolan® GI 34), Polyglyceryl-3 Oleate, Diisostearoyl Polyglyceryl-3 Diisostearate (Isolan® PDI), Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (Tego Care® 450), Polyglyceryl-3 Beeswax (Cera Bellina®), Polyglyceryl-4 Caprate (Polyglycerol Caprate T2010/90), Polyglyceryl-3 Cetyl Ether (Chimexane® NL), Polyglyceryl-3 Distearate (Cremophor® GS 32) und Polyglyceryl Polyricinoleate (Admul® WOL 1403) Polyglyceryl Dimerate Isostearate sowie deren Gemische. Beispiele für weitere geeignete Polyolester sind die gegebenenfalls mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid umgesetzten Mono-, Di- und Triester von Trimethylolpropan oder Pentaerythrit mit Laurinsäure, Kokosfettsäure, Talgfettsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Behensäure und dergleichen.

➤ Anionische Emulgatoren

Typische anionische Emulgatoren sind aliphatische Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Palmitinsäure, Stearinsäure oder Behensäure, sowie Dicarbonsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Azelainsäure oder Sebacinsäure.

➤ Amphotere und kationische Emulgatoren

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethyl-ammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_{8/18}-Alkyl- oder Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkylaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe.. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C_{12/18}-Acylsarcosin. Schließlich kommen auch Kationentenside als Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Fette und Wachse

Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, d.h. feste oder flüssige pflanzliche oder tierische Produkte, die im wesentlichen aus gemischten Glycerinestern höherer Fettsäuren bestehen, als Wachse kommen u.a. natürliche Wachse, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse;

chemisch modifizierte Wachse (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie synthetische Wachse, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse in Frage. Neben den Fetten kommen als Zusatzstoffe auch fettähnliche Substanzen, wie Lecithine und Phospholipide in Frage. Unter der Bezeichnung Lecithine versteht der Fachmann diejenigen Glycero-Phospholipide, die sich aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und Cholin durch Veresterung bilden. Lecithine werden in der Fachwelt daher auch häufig als Phosphatidylcholine (PC). Als Beispiele für natürliche Lecithine seien die Kephaline genannt, die auch als Phosphatidsäuren bezeichnet werden und Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerin-3-phosphorsäuren darstellen. Dem gegenüber versteht man unter Phospholipiden gewöhnlich Mono- und vorzugsweise Diester der Phosphorsäure mit Glycerin (Glycerinphosphate), die allgemein zu den Fetten gerechnet werden. Daneben kommen auch Sphingosine bzw. Sphingolipide in Frage.

Perlglanzwachse

Als Perlglanzwachse kommen beispielsweise in Frage: Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycoldistearat; Fettsäurealkanolamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langkettige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Konsistenzgeber und Verdickungsmittel

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Aerosil-Typen (hydrophile Kieselsäuren), Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethyl- und Hydro-

xypropylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® und Pemulen-Typen von Goodrich; Synthalene® von Sigma; Keltrol-Typen von Kelco; Sepigel-Typen von Seppic; Salcare-Typen von Allied Colloids), Polyacrylamide, Polymere, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Als besonders wirkungsvoll haben sich auch Bentonite, wie z.B. Bentone® Gel VS-5PC (Rheox) erwiesen, bei dem es sich um eine Mischung aus Cyclopentasiloxan, Disteardimonium Hectorit und Propylencarbonat handelt. Weiter in Frage kommen Tenside, wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengter Homologenverteilung oder Alkyloligosaccharide sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Überfettungsmittel

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Stabilisatoren

Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden.

Polymere

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere, wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen (Lamequat®L/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amoldimethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyl-diallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, sowie deren vernetzte wasserlöslichen

Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen, wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymere kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/ Isobornylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/ Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert. Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpyrrolidon/ Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage.

Siliconverbindungen

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Weiterhin geeignet sind Simethicone, bei denen es sich um Mischungen aus Dimethiconen mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 300 Dimethylsiloxan-Einheiten und hydrierten Silicaten handelt.

UV-Lichtschutzfilter und Antioxidantien

Unter UV-Lichtschutzfaktoren sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher;

- 4-Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen. Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Besonders günstige Kombinationen bestehen aus den Derivate des Benzoylmethans,, z.B. 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789) und 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene) in Kombination mit Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und/oder 4-Methoxyzimtsäurepropylester und/oder 4-Methoxyzimtsäureisoamylester. Vorteilhaft werden deartige Kombinationen mit wasserlöslichen Filtern wie z.B. 2-Phenylbenzimidazol-5-

sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze kombiniert.

Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin,

EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophe-non, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Biogene Wirkstoffe

Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolpalmitat, Ascorbinsäure, (Desoxy)Ribonucleinsäure und deren Fragmentierungsprodukte, β -Glucane, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte, wie z.B. Prunusextrakt, Bambaranussextrakt und Vitaminkomplexe zu verstehen.

Deodorantien und keimhemmende Mittel

Kosmetische Deodorantien (Desodorantien) wirken Körpergerüchen entgegen, überdecken oder beseitigen sie. Körpergerüche entstehen durch die Einwirkung von Hautbakterien auf apokrinen Schweiß, wobei unangenehm riechende Abbauprodukte gebildet werden. Dementsprechend enthalten Deodorantien Wirkstoffe, die als keimhemmende Mittel, Enzyminhibitoren, Geruchsabsorber oder Geruchsüberdecker fungieren.

➤ Keimhemmende Mittel

Als keimhemmende Mittel sind grundsätzlich alle gegen grampositive Bakterien wirksamen Stoffe geeignet, wie z. B. 4-Hydroxybenzoesäure und ihre Salze und Ester, N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4 dichlorphenyl)harnstoff, 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxy-diphenylether

(Triclosan), 4-Chlor-3,5-dimethyl-phenol, 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol), 3-Methyl-4-(1-methylethyl)-phenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol, 3-Iod-2-propinylbutylcarbamate, Chlorhexidin, 3,4,4'-Trichlorcarbanilid (TTC), antibakterielle Riechstoffe, Thymol, Thymianöl, Eugenol, Nelkenöl, Menthol, Minzöl, Farnesol, Phenoxyethanol, Glycerinmonocaprinat, Glycerinmonocaprylat, Glycerinmonolaurat (GML), Diglycerinmonocaprinat (DMC), Salicylsäure-N-alkylamide wie z. B. Salicylsäure-n-octylamid oder Salicylsäure-n-decylamid.

➤ Enzyminhibitoren

Als Enzyminhibitoren sind beispielsweise Esteraseinhibitoren geeignet. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um Trialkylcitrate wie Trimethylcitrat, Tripropylcitrat, Triisopropylcitrat, Tributylcitrat und insbesondere Triethylcitrat (Hydagen® CAT). Die Stoffe inhibieren die Enzymaktivität und reduzieren dadurch die Geruchsbildung. Weitere Stoffe, die als Esteraseinhibitoren in Betracht kommen, sind Sterolsulfate oder -phosphate, wie beispielsweise Lanosterin-, Cholesterin-, Campesterin-, Stigmasterin- und Sitosterinsulfat bzw. -phosphat, Dicarbonsäuren und deren Ester, wie beispielsweise Glutarsäure, Glutarsäuremonoethylester, Glutarsäurediethylester, Adipinsäure, Adipinsäuremonoethylester, Adipinsäurediethylester, Malonsäure und Malonsäurediethylester, Hydroxycarbonsäuren und deren Ester wie beispielsweise Citronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Weinsäurediethylester, sowie Zinkglycinat.

➤ Geruchsabsorber

Als Geruchsabsorber eignen sich Stoffe, die geruchsbildende Verbindungen aufnehmen und weitgehend festhalten können. Sie senken den Partialdruck der einzelnen Komponenten und verringern so auch ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit. Wichtig ist, daß dabei Parfums unbeeinträchtigt bleiben müssen. Geruchsabsorber haben keine Wirksamkeit gegen Bakterien. Sie enthalten beispielsweise als Hauptbestandteil ein komplexes Zinksalz der Ricinolsäure oder spezielle, weitgehend geruchsneutrale Duftstoffe, die dem Fachmann als "Fixateure" bekannt sind, wie z. B. Extrakte von Labdanum bzw. Styrax oder bestimmte Abietinsäurederivate. Als Geruchsüberdecker fungieren Riechstoffe oder Parfümöle, die zusätzlich zu ihrer Funktion als Geruchsüberdecker den Deodorantien ihre jeweilige Duftnote verleihen. Als Parfümöle seien beispielsweise genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von

Blüten, Stengeln und Blättern, Früchten, Fruchtschalen, Wurzeln, Hölzern, Kräutern und Gräsern, Nadeln und Zweigen sowie Harzen und Balsamen. Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labdanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydro-myrcenol, Lilial, Lyril, Citronellol, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimaldehyd, Geraniol, Benzylacetat, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylelessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romilat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

➤ Antitranspirantien

Antitranspirantien (Antiperspirantien) reduzieren durch Beeinflussung der Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen die Schweißbildung, und wirken somit Achselnässe und Körpergeruch entgegen. Wässrige oder wasserfreie Formulierungen von Antitranspirantien enthalten typischerweise folgende Inhaltsstoffe:

- adstringierende Wirkstoffe,
- Ölkomponenten,
- nichtionische Emulgatoren,

- Coemulgatoren,
- Konsistenzgeber,
- Hilfsstoffe wie z. B. Verdicker oder Komplexierungsmittel und/oder
- nichtwässrige Lösungsmittel wie z. B. Ethanol, Propylenglykol und/oder Glycerin.

Als adstringierende Antitranspirant-Wirkstoffe eignen sich vor allem Salze des Aluminiums, Zirkoniums oder des Zinks. Solche geeigneten antihydrotisch wirksamen Wirkstoffe sind z.B. Aluminiumchlorid, Aluminiumchlorhydrat, Aluminiumdichlorhydrat, Aluminiumsesquichlorhydrat und deren Komplexverbindungen z. B. mit Propylenglycol-1,2. Aluminiumhydroxyallantoinat, Aluminiumchloridtartrat, Aluminium-Zirkonium-Trichlorohydrat, Aluminium-Zirkoniumtetrachlorohydrat, Aluminium-Zirkonium-pentachlorohydrat und deren Komplexverbindungen z. B. mit Aminosäuren wie Glycin. Daneben können in Antitranspirantien übliche öllösliche und wasserlösliche Hilfsmittel in geringeren Mengen enthalten sein. Solche öllöslichen Hilfsmittel können z.B. sein:

- entzündungshemmende, hautschützende oder wohlriechende ätherische Öle,
- synthetische hautschützende Wirkstoffe und/oder
- öllösliche Parfümöle.

Übliche wasserlösliche Zusätze sind z.B. Konservierungsmittel, wasserlösliche Duftstoffe, pH-Wert-Stellmittel, z.B. Puffergemische, wasserlösliche Verdickungsmittel, z.B. wasserlösliche natürliche oder synthetische Polymere wie z.B. Xanthan-Gum, Hydroxyethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder hochmolekulare Polyethylenoxide.

Filmbildner

Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen.

Antischuppenwirkstoffe

Als Antischuppenwirkstoffe kommen Pirocton Olamin (1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)-pyridinonmonoethanolaminsalz), Baypival® (Climbazole), Ketocona-

zol®, (4-Acetyl-1-{4-[2-(2,4-dichlorophenyl) r-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxylan-c-4-ylmethoxyphenyl]piperazin, Ketoconazol, Elubiol, Selendisulfid, Schwefel kolloidal, Schwefel-polyehtylenglykolsorbitanmonooleat, Schwefelrizinolpolyehtoxylat, Schwefel-teer Destillate, Salicylsäure (bzw. in Kombination mit Hexachlorophen), Undexylensäure Monoethanolamid Sulfosuccinat Na-Salz, Lamepon® UD (Protein-Undecylensäurekondensat), Zinkpyrithion, Aluminiumpyrithion und Magnesiumpyrithion / Dipyrithion-Magnesiumsulfat in Frage.

Quellmittel

Als Quellmittel für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen.

Insekten-Repellentien

Als Insekten-Repellentien kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Ethyl Butylacetylaminopropionate in Frage

Selbstbräuner und Depigmentierungsmittel

Als Selbstbräuner eignet sich Dihydroxyaceton. Als Tyrosinhibitoren, die die Bildung von Melanin verhindern und Anwendung in Depigmentierungsmitteln finden, kommen beispielsweise Arbutin, Ferulasäure, Kojisäure, Cumarinsäure und Ascorbinsäure (Vitamin C) in Frage.

Hydrotrope

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner Hydrotrope, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Die Polyole können noch weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, enthalten bzw. mit Stickstoff modifiziert sein. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;

- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminosucker, wie beispielsweise Glucamin;
- Dialkoholamine, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol.

Konservierungsmittel

Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die unter der Bezeichnung Surfactine® bekannten Silberkomplexe und die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

Parfümöle und Aromen

Als Parfümöle seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutyrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbinylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone, α -Isomethylionon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aro-

makomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyrall, Citronellol, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylaceton, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylelessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als Aromen kommen beispielsweise Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Anisöl, Sternanisöl, Kümmelöl, Eukalyptusöl, Fenchelöl, Citronenöl, Wintergrünöl, Nelkenöl, Menthol und dergleichen in Frage.

Farbstoffe

Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden. Beispiele sind Kochenillerot A (C.I. 16255), Patentblau V (C.I.42051), Indigotin (C.I.73015), Chlorophyllin (C.I.75810), Chinolingelb (C.I.47005), Titandioxid (C.I.77891), Indanthrenblau RS (C.I. 69800) und Krapplack (C.I.58000). Als Lumineszenzfarbstoff kann auch Luminol enthalten sein. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt - oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die neuen Wirkstoffe verfügen über eine Vielzahl von Eigenschaften, die sie für den Schutz und die Pflege von Haut und Haaren interessant machen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher ihre zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung beziehen sich auf die Verwendung der Wirkstoffe

- zur Stimulierung des Wachstums und des Überlebens von Fibroblasten;
- zur Stimulierung der GHS-Konzentration in den Zellen;
- als anti-inflammatorische Agentien;
- zum Schutz von Haut und Haaren gegen UV-A-Strahlung und UV-B-Strahlung;
- zum Schutz der DNA vor Schäden durch UV-Strahlung;
- zur Immunstimulation des Metabolismus;
- zur Bekämpfung von Falten sowie zur Vitalisierung und Verjüngung der Haut;
- zur Stärkung der Abwehrkräfte von Haut- und Haarfollikeln gegen Umweltgifte und oxidativen Stress;
- zur Stimulation des Haarwachstums;
- zur Stimulierung der Fibroblasten zur Bildung von dermalen Makromolekülen, speziell von Kollagen;
- zur Bekämpfung von Akne vulgaris;
- als Feuchtigkeitsregulatoren in der Haut;
- zur Hautreinigung;
- zur Inhibierung von Collagenasen und Elastasen;
- als Regulatoren für die Melanogenese in Haut und Haaren sowie
- als Entschleimungsmittel.

Beispiele

Beispiel 1. 500 g Erbsensaat wurde zerkleinert, in der 10fachen Menge Wasser dispergiert und der pH-Wert durch Zugabe von Schwefelsäure auf 4,7 eingestellt. Danach wurde die Suspension 2 h bei 52 °C gerührt, abgekühlt und die ungelösten Bestandteile durch Zentrifugieren abgetrennt. 0,36 kg des im Säuren ausgefallenen Rückstandes (Pea Acid Precipitate) wurden wiederum in 750 ml Wasser suspendiert, 45 min gerührt und der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge schrittweise bis auf 7,5 angehoben. Anschließend wurden die ungelösten Anteile wiederum abgetrennt. Der lösliche Extrakt (0,8 kg) wurde in einen Fermentationstank überführt, in dem er 20 min bei 90 °C inkubiert wurde. Anschließend wurde die Zubereitung auf 20 °C abgekühlt und mit 0,2 % w/v mit der kommerziell erhältlichen Kultur C1 der Firma Wiesby versetzt, welche die folgenden Mikroorganismen enthielt : *Lactococcus lactis*, *Lactococcus cremoris*, *Lactococcus deacetylactis*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus kefir*, *Candida kefir*, *Saccharomyces kefir*. Die Fermentation wurde im geschlossenen Tank bei 22 °C bei einer Rührgeschwindigkeit von 100 Upm durchgeführt. Nach einer Fermentationszeit von 27,5 h war der pH-Wert bis auf 4,5 abgefallen. Die Fermentationsbrühe wurde zentrifugiert, die überstehende Lösung 20 min bei 90 °C inkubiert, abgekühlt, unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann gefriergetrocknet. Die Ausbeute betrug 7 Gew.-% bezogen auf die Ausgangsstoffe (g/g Trockengewicht des Pea Acid Precipitate). Das Endprodukt wies einen Stickstoffgehalt von 5 Gew.-% auf.

Beispiel 2. Beispiel 1 wurde wiederholt, die Fermentation jedoch mit 800 g Erbsenextrakt, 0,8 Hefeextrakt und 4 g Natriumchlorid durchgeführt. Nach der Gefrier Trocknung betrug die Ausbeute an Fermentationsprodukten 9 Gew.-% bezogen auf die Ausgangsstoffe (g/g Trockengewicht des Pea Acid Precipitate). Das Endprodukt wies einen Stickstoffgehalt von 4 Gew.-% auf.

Beispiel 3. Beispiel 2 wurde wiederholt. Nach der Zentrifugation der Fermentationsbrühe wurde die fermentierte Proteinfraction abgetrennt und im 5fachen Volumen Wasser resuspendiert. Die Suspension wurde 30 min gerührt und der pH-Wert dabei schrittweise durch Zugabe von Natronlauge auf 7,6 eingestellt. Anschließend wurde die Suspension 20 min bei 90 °C inkubiert und gefriergetrocknet. Das Fermentationsprodukt wurde in einer Ausbeute von 8 Gew.-% bezogen auf die Ausgangsstoffe (g/g Trockengewicht des Pea Acid Precipitate) erhalten und wies einen Stickstoffgehalt von 12 Gew.-% auf.

Beispiel 4. 5,4 kg gemahlener Samen von *Hibiscus esculentus* wurden bei 50 °C in 30 kg Wasser dispergiert und mit 0,61 kg NaOH-Plätzchen versetzt. Die Suspension wurde 4 h bei 50 °C gerührt, abgekühlt und zentrifugiert. Es wurden 23,4 kg überstehende Lösung erhalten, die durch Zugabe von Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 7,8 eingestellt und dann sprühgetrocknet wurde. Hierbei fielen 900 g Hibiscusextrakt an. 16 g dieses festen Pulvers wurden zusammen mit 0,8 g Hefeextrakt und 4 g Natriumchlorid in einen Fermenter überführt und mit 800 ml Wasser (pH = 7,8) versetzt, in dem sie 15 min bei 121 °C inkubiert wurden. Die Fermentationsbrühe wurde auf 22 °C abgekühlt und dann mit 0,1 % w/v der Kultur Kefir C1 versetzt. Der Extrakt wurde 2 d im geschlossenen Tank bei 22 °C bei einer Rührgeschwindigkeit von 100 Upm fermentiert (pH = 4,9), dann 20 min bei 80 °C inkubiert und zentrifugiert. Anschließend wurde die überstehende Lösung unter vermindertem Druck aufkonzentriert und gefriergetrocknet. Das Fermentationsprodukt wurde in einer Ausbeute von 60 Gew. % bezogen auf die Trockensubstanz der Fermentationsbrühe erhalten. Das resultierende Produkt wies einen Stickstoffgehalt von 3,5 Gew.-% auf.

Beispiel 5. Früchte der Palme *Bactris* wurden in Gegenwart von Wasser aufgebrochen, wobei eine Suspension mit einem Feststoffgehalt von 10 Gew.-% entstand. Diese wurde 30 min bei 110 °C inkubiert, auf 30 °C abgekühlt und mit dem kommerziell erhältlichen Ferment Kefir Fruit der Firma Yalacta versetzt, welches folgende Mikroorganismen enthielt : *Lactococcus lactis*, *Lactococcus cremorius*, *Lactococcus dieacetylactis*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus caucasicus*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* und *Saccharomyces florentinus*. Hierzu wurden 4 g des Ferments in 20 ml einer sterilen 0,9 Gew.-%igen Kochsalzlösung suspendiert und die Palmfrucht-Fermentationsbrühe mit 2 % w/v dieser Lösung versetzt. Die Brühe wurde bei 30 °C und einer Rührgeschwindigkeit von 150 Upm im geschlossenen Tank fermentiert. Nach 24 h war der pH-Wert bis auf 5,0 abgefallen. Die Fermentationsbrühe wurde 30 min bei 90 °C inkubiert, abgekühlt, durch ein Nylonsieb mit einer Maschenweite von 500 µm filtriert, mit 150 ml Wasser gewaschen und dann zentrifugiert. Der Rückstand wurde abermals mit 200 g Wasser gewaschen und die Suspension zentrifugiert. Die überstehenden Lösungen wurden vereinigt, unter vermindertem Druck aufkonzentriert und schließlich gefriergetrocknet. Das Fermentationsprodukt wurde in einer Ausbeute von 45 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht der Fermentationsbrühe gewonnen.

Beispiel 6. Beispiel 5 wurde wiederholt. Die Fermentationsbrühe wurde mit einem Anfangsgehalt von 5% g/g Trockengewicht der Früchte der Palme *Bactris* und 1,25 Gew.-% Glucose sowie 0,04 Gew.-% Malzextrakt hergestellt. Das Fermentationsprodukt wurde in einer Ausbeute von 45 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht der Fermentationsbrühe gewonnen.

Beispiel 7. 1 kg Maca Wurzel Pulver (Amazonian Natural Product, Peru) wurde in destilliertem Wasser dispergiert, so dass eine 10 Gew. % Dispersion vorlag. Der pH-Wert wurde auf pH 7-7.2 mit einer 4 N Natronlauge eingestellt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) für eine Stunde gerührt und danach mit 0,1% (w:v) einer kommerziellen Kefirkultur (Kefir C1 von Wiesby) inkubiert. Die Maca-Brühe wurde bei Raumtemperatur zwischen 20 und 25°C und einer Rührgeschwindigkeit von 100 rpm fermentiert. Nach 1,5 Tagen (pH 4) wurde die Brühe für 15 Minuten auf $70-80^{\circ}\text{C}$ erhitzt und nachfolgend zentrifugiert und filtriert um unlösliche Bestandteile abzutrennen. Die so erhaltene Lösung wurde gefriergetrocknet. Es wurde ein Fermentationsprodukt mit einer Ausbeute von 28 Gew.% bezogen auf das Trockengewicht des Maca Pulvers erhalten, das einen Stickstoffgehalt von 2,6 Gew.% aufwies.

Beispiel 8. 5 g Quinoa Samen wurden zerkleinert und zu einer 10 Gew.% Dispersion in destilliertem Wasser dispergiert. Der pH-Wert der Dispersion wurde auf pH 7-7.2 mit einer 4 N Natronlauge eingestellt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) für eine Stunde gerührt und danach mit 1% (w:v) einer kommerziellen Kefirkultur (Kefir C1 von Wiesby) inkubiert. Diese Quinoa-Brühe wurde bei Raumtemperatur ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) und einer Rührgeschwindigkeit von 110 rpm fermentiert (Vorkultur). Nach 24 Stunden (pH 4.2) wurde diese Fermentationsbrühe (Vorkultur) zur Inkubation von 5 kg Suspension aus 500 g zerkleinerten Quinoa Samen wie zuvor hergestellt, eingesetzt. Die Quinoa-Brühe wurde bei Raumtemperatur ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) und einer Rührgeschwindigkeit von 300 rpm fermentiert. Nach 28 Stunden (pH 4,3) wurde die Brühe für 15 Minuten auf $70-80^{\circ}\text{C}$ erhitzt und nachfolgend zentrifugiert und filtriert um unlösliche Bestandteile abzutrennen. Die so erhaltene Lösung wurde gefriergetrocknet. Es wurde ein Fermentationsprodukt mit einer Ausbeute von 11 Gew.% bezogen auf das Trockengewicht des Quinoa-Pulvers erhalten, das einen Stickstoffgehalt von 6,9 Gew.% aufwies.

Regenerative und wachstumsstimulierende Wirkung

Nach einer Inkubation von 72 h in einer Nährlösung bilden Fibroblasten gesättigte Monolayer aus, die Fibroblasten stellen ihre Aktivität ein und das Wachstum kommt zum Stillstand. Der Zellbrennstoff Adenosintriphosphat (ATP), der im wesentlichen in den Mitochondrien entsteht, wird zur Aktivierung von bestimmten Enzymen benötigt, die beispielsweise das Zellskelett kontrollieren, die Ionenkanäle, die Aufnahme von Nährstoffe und eine ganze Reihe anderer wichtiger biologischer Abläufe. Die Bestimmung des Proteingehaltes in den Zellen erfolgte nach der Methode von Bradford [vgl. **Anal. Biochem.** **72**, 248-254 (1977)]. Glutathion (GSH) ist ein spezielles Protein, welches von den Zellen zum Schutz gegen oxidativen Stress und Umweltgifte, insbesondere gegen Schwermetalle produziert wird. Die an der reduzierten Form des GSH beteiligten drei Aminosäuren sind mit speziellen cytoplasmatischen Enzymen verknüpft, die zur Aktivierung ATP benötigen. Ein Anstieg der GSH-Konzentration führt zu einem Anstieg der Glutathion-S-transferase-Aktivität, eines Entgiftungsenzyms. Der GSH-Gehalt wurde nach der Methode von Hissin [vgl. **Anal. Biochem.** **74**, 214-226 (1977)] bestimmt. Die *wachstumsstimulierende Wirkung* der Testsubstanzen wurden an menschlichen Fibroblasten untersucht. Dazu wurden in einer ersten Testreihe die Fibroblasten in einem Nährmedium 1 Tag bei 37 °C und 5 Vol.-% CO₂ inkubiert, das Nährmedium gegen ein Medium, welches die Testsubstanzen enthielt, ausgewechselt und wiederum 3 Tage bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurde der Proteingehalt in den Zellen sowie die ATP-Konzentration bestimmt. Zur Bestimmung der *überlebensstimulierenden Wirkung* wurden in einer zweiten Testreihe die Fibroblasten zunächst 3 Tage bei 37 °C in einer Nährlösung und dann 3 Tage bei gleicher Temperatur in einer Testlösung inkubiert. Anschließend wurde der Proteingehalt in den Zellen sowie die GSH-Konzentration bestimmt. Die Anzahl der lebenden Zellen wurde in einigen Versuchen durch Messung des Gehaltes an zellulärem ATP und zellulärer DNA gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Angegeben sind die Ergebnisse von jeweils 3 Messreihen mit Dreifachbestimmung in %-rel gegenüber einer Blindprobe.

Die Beispiele zeigen, dass die Testsubstanzen den Metabolismus im Hinblick auf das Wachstum und den Schutz der Fibroblasten stimulieren.

Tabelle 1**Wachstums- und überlebensstimulierende Wirkung (Angabe in %-rel.)**

| Extrakt | Konz. % w/v (T.1 / T.2) | Testreihe 1 (T.1) | | Testreihe 2 (T.2) | | | |
|------------|-------------------------------|-------------------|--------|-------------------|-------------------|--------|-------|
| | | Proteine | ATP | Proteine | GSH/Protein ratio | ATP | DNA |
| Blindprobe | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Bsp. 1 | 0,1 / 0,1 | | | 134±0 | 169±0 | | |
| Bsp. 2 | 0,1 / 0,1 | 153±10 | 115±6 | 145±15 | 143±1 | | |
| Bsp. 3 | 0,1 / 0,1 | 151±11 | 119±8 | 136±10 | 134±1 | | |
| Bsp. 4. | 0,1 / 0,02 | 119±2 | | 131±8 | | | |
| Bsp. 5 | 0,1 / 0,1 | 111±32 | 145±32 | | | | |
| Bsp. 6 | 0,1 / 0,1 | 155±14 | 121±20 | 163±4 | 111±6 | | |
| Bsp. 7 | 0,1 / 0,3 | 137±3 | | 169±13 | | 186±1 | 145±1 |
| Bsp. 8 | 0,1 / 0,3 | 121±12 | | 116±23 | | 110±11 | 112±6 |

Anti-inflammatorische Wirkung

Im Verlauf einer cutanen Inflammation werden Leucocyten, wie beispielsweise die polymorphonuclearen neutrophilen Granulocyten (PMN) durch Peptide wie etwa Cytokine stimuliert, Botschafterstoffe wie z.B. Leukotrien auszusenden, die von aktivierten oder nekrotischen Zellen in der Dermis freigesetzt werden. Diese aktivierte PMN setzen nicht nur proinflammatorische Cytokine, Leukotriene und Proteasen, sondern auch ROS, wie z.B. Superoxide und Hypochloritanionen frei, welche die Aufgabe haben, eingedrungene pathogene Keime oder Pilze zu vernichten. Diese Aktivität der PMN während der Inflammation ist als sogenannter Atmungsausbruch („respiratory burst“) bekannt und kann zu zusätzlichen Schäden im Gewebe führen. Zur Untersuchung, inwiefern die Testsubstanzen den Atmungsausbruch verhindern oder mindern können, wurde eine Zelllinie von menschlichen leukemischen Granulocyten dieser PMN zusammen mit den Testsubstanzen bei 37 °C von 5 Vol.-% CO₂ inkubiert. Nach Auslösung des Atmungsausbruchs durch Zugabe eines Hefeextraktes (Zymosan) zur Zelllösung, wurde die Freisetzung von Superoxidanionen über deren Reaktion mit Luminol bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Angegeben sind die Zellzahlen sowie die Menge an freigesetzten ROS in %-rel zum Standard als Mittelwert einer Messreihe mit Dreifachbestimmung.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen einen starken inhibierenden Einfluss auf den Atmungsausbruch menschlicher Granulocyten besitzen, ohne die Granulocyten zu schädigen.

Tabelle 2**Anti-inflammatorische Wirkung (Angabe in %-rel.)**

| Extrakt | Konz. Gew.-% | Zellzahlen | Freigesetzte ROS |
|----------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Kontrolle | | 100 | 100 |
| Bsp. 1 | 0,1 | 95±3 | 29±8 |
| Bsp. 2 | 0,1 | 99±2 | 42±9 |
| Bsp.4 | 0,1 | 94±3 | 38±13 |
| Bsp. 5 | 0,1 | 102±5 | 54±15 |
| Bsp. 6 | 0,1 | 97±5 | 53±3 |

Zellschutz gegenüber UV-B-Strahlen

Aufgabe dieses Tests war es zu zeigen, dass die Testsubstanzen anti-inflammatorische Eigenschaften gegenüber menschlichen Keratinocyten besitzen. UVB wurde als Stressfaktor ausgewählt, weil die Strahlen durch Aktivierung von Arachidonsäure freisetzenden Enzymen, wie beispielsweise Phospholipase A2 (PLA2) eine cutane Inflammation (Erytheme, Ödeme) hervorrufen. Dies führt in der Folge nicht nur zu einer Schädigung der Membranen, sondern auch zur Bildung von inflammatorisch wirkenden Stoffen, wie beispielsweise Prostaglandinen vom Typ PGE2. Der Einfluss der UVB-Strahlen auf die Keratinocyten wurde in-vitro über die Freisetzung von cytoplasmatischen Enzymen, wie z.B. LDH (Lactat Dehydrogenase) bestimmt, die parallel zur Zellschädigung und der Bildung von PGE2 verläuft. Zur Versuchsdurchführung wurde eine Fibroblastenkultur mit fötalem Kalbsserum angesetzt und 2 Tage später mit den Testsubstanzen geimpft. Nach einer Inkubation von 36 h bei 37 °C und einem CO₂-Level von 5 Vol.-% wurde das Nährmedium durch eine Elektrolytlösung ersetzt und die Fibroblasten mit einer definierten UVB-Strahlungsmenge geschädigt (50 mJ/cm²). Die Keratinocytenmenge wurde nach Trypsination über einen Zellzähler ermittelt, die LDH-Konzentration enzymatisch bestimmt und das entstandene PGE2 durch Elisa Test gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Angegeben ist die Aktivität in %-rel gegen einen Standard als Mittelwert von zwei Testreihen mit Doppelbestimmung.

Tabelle 3**Wirkung gegen UVB-Strahlen (Angabe in %-rel.)**

| Extrakt | Konz. % w/v | Keratinocytenzahl | Freigesetztes LDH | PGE2 re- leased |
|--------------------|----------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| Kontrolle ohne UVB | | 100 | 0 | 0 |
| Kontrolle mit UVB | | 24±5 | 100 | 100 |
| Bsp.1 + UVB | 0,03 | 74±4 | 24±11 | |
| Bsp. 2 + UVB | 0,3 | 136±6 | 0±2 | |
| Bsp. 3 + UVB | 0,1 | 170±14 | 10±2 | |
| Bsp. 7 + UVB | 0,3 | 44±0 | 22±7 | 26±9 |
| Bsp. 8 + UVB | 0,3 | 141±22 | 0±2 | 0±1 |

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen die schädigenden Einflüsse von UVB-Strahlen signifikant reduzieren und insbesondere die Freisetzung von LDH und PGE2 vermindern.

Cytophotoprotektion von humanen Fibroblasten

Der Zellschutz vor UV-A-Strahlung wurde durch einen Test an humanen Fibroblasten bewertet, da UV-A-Strahlung durch die Epidermis penetriert und im Bereich der Dermis Schäden durch oxidativen Stress induziert (DALLE CARBONARE M, PATHAK MA ; Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoaging ; JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY & PHOTOBIOLOGY, 1992, 14, 1-2, 105-124. (P10482). Das Ausmaß an oxidativem Stress wurde in vitro durch Bestimmung des Gehaltes an freigesetztem Malondialdehyd und intracellulärem GSH (reduziertes Glutathion) festgestellt (Morlière P., Moisan A., Santus R., Huppe G., Mazière J.C., Dubertret L.: UV-A induced lipid peroxydation in cultured human fibroblasts . Biochim. Biophys. Acta , 1084, 3:261-269 (1991) .

Methode:

Inoculation humaner Fibroblasten in Nährmedium (Standard Medium mit foetalem Kälberserum (FCS), eine Inkubation erfolgte über 3 Tage bei 37°C und CO₂=5%.

Das Nährmedium wurde durch ein Standardmedium ohne FCS jedoch mit Wirkstoff ausgetauscht und erneut für 3 Tage bei 37°C und CO₂=5% inkubiert. Danach wurde das Nährmedium durch isotonische Salzlösung ausgetauscht und die Fibroblasten einer UVA-Strahlung von 20 J/cm² (black light TFWN lamp) ausgesetzt.

Spektrophotometrisch wurde im überstehenden Medium dann der Gehalt an malonaldehyd bestimmt (MDA-Rate).

Die Anzahl der Zellen wurde durch die Bradford Methode über den Gehalt zellulärer Proteine gemessen. Die Ergebnisse in Tabelle 4 sind in % gegen die Kontrolle (ohne UV-Lichteinwirkung) als Mittelwert von zwei Bestimmungen in dreifacher Durchführung angegeben.

Tabelle 4: Cytophotoprotektion vor UV-A-Strahlung an humanen Fibroblasten

| | % w/v | Freigesetztes MDA | Zelluläres Protein |
|-------------------------|-------|-------------------|--------------------|
| | | Mittelwert | Mittelwert |
| Kontrolle ohne UV | | 0 | 100 |
| UVA 20 Jcm ² | | 100 | 114 |
| Bsp. 7 + UVA | 0,01 | 68 | 136 |
| Bsp. 8 + UVA | 0,3 | 42 | 187 |

Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Fermentierungsprodukte zu einer signifikanten Reduktion der Schädigungen durch UV-A-Strahlung führen. Daher sind die Fermentierungsprodukte vorteilhaft zur Verbesserung der Resistenz von Haut und Haarfollikeln gegen oxidativen Stress, der durch UV-Strahlung, aber auch Umweltgifte ausgeübt wird. Sie schützen Haut und Haarfollikel gegen Alterung.

Hemmung der Elastase

Elastase ist eine Protease, die von Leukocyten bei einem Entzündungsprozess oder von Fibroblasten nach Exposition von UV-Strahlung oder durch Alterung ausgeschieden wird.

Sie ist ein Enzym, das die Zerstörung von wesentlichen dermalen Proteinen, wie beispielsweise Proteoglykanen, Elastin oder Kollagenfasern, katalysiert und auf diese Weise die intrinsische Alterung ebenso wie die Photo-Alterung von menschlicher Haut induziert. (ROBERT L, LABAT ROBERT J: Vieillissement et tissu conjonctif. Année Gérologique, 23-37, 1992).

Methode:

Untersuchungsmethode gemäß (BIETH J: Elastase: Structure, Function and Pathological Role. Front Matrix Biol., 6:1-82, Karger Basel, 1978).

Der Versuch wurde mit Elastase von Pankreas angefärbt mit Kongorot ausgeführt. Die Inkubationszeit bei Raumtemperatur betrug 30 Minuten und die optische Dichte des freigesetzten Kongorots wurde nach Zentrifugation bei einer Wellenlänge von 520 nm bestimmt.

Die Ergebnisse aus Tabelle 5 sind ausgedrückt in % der Hemmung gegen eine Kontrolle (= 0%).

Tabelle 5 : Elastase - Hemmung in tubo

| | % w/v | Elastase Hemmung |
|-----------|-------|------------------|
| Kontrolle | 0% | 0 |
| Bsp. 3 | 0,3% | 38 |

Das untersuchte Fermentationsprodukt wies eine gute Hemmung der Freisetzung von Elastase auf und kann somit erfolgreich gegen Hautalterung und Schädigungen durch UV-Strahlungseinwirkung eingesetzt werden.

Modulation der Melanogenese

Es wurde der Einfluß auf die Melanogenese mittels eines Tests mit einer in vitro Kultur von B16 melanocyten bestimmt.

Methode :

Melanocyten (B16 Zelllinie) wurden in Standardwachstumsmedium mit foetalem Kälberserum (FCS) für 3 tage bei 37°C und CO₂=5% inkubiert. Das Wachstumsmedium wurde gegen Standardmedium mit unterschiedlichen Konzentrationen an Fermentationsprodukt ausgetauscht. Nach einer weiteren Inkubation über 3 Tage wurde die Zahl der lebenden Zellen durch eine Bestimmung von zellulären Proteinen nach der Bradford-Methode ermittelt und der Gehalt an synthetisiertem Melanin durch Messung der optischen Dichte bei 475 nm im Zellhomogenisat detektiert.

Die Ergebnisse in Tabelle 6 sind ausgedrückt in % gegen eine Kontrolle (Zellkultur ohne Fermentationsprodukt).

Tabelle 6: Melanogenese TestErgebnisse in % / Kontrolle : (Mittelwert von 2 oder 3 Assays (\pm SEM))

| | % w/v | zelluläre Proteine | Rate an Melanin |
|-----------|-------|--------------------|-----------------|
| Kontrolle | 0 | 100 | 100 |
| Bsp. 8 | 0,1 | 112 \pm 7 | 161 \pm 17 |
| Bsp. 8 | 0,3 | 108 \pm 6 | 181 \pm 54 |
| Bsp. 8 | 1 | 188 \pm 8 | 51 \pm 36 |

Das untersuchte fermentierte Produkt zeigte ein hohes Potential zur Modulation der Melanin-Synthese in in vitro-Kulturen von Melanocyten.

Immunstimulation

Unter Immunstimulation sind biochemische Abläufe zu verstehen, bei denen Botenstoffe, wie beispielsweise Betaglucone die körpereigenen Abwehrkräfte stimulieren, um beispielsweise toxische Stoffe zu binden und auszuschleiden und die Erneuerung von Hautzellen zu beschleunigen. Es ist bekannt, dass Organismen diese Fähigkeit mit zunehmendem Alter verlieren geht. Die Immunstimulation kann in-vitro an Hand von menschlichen Leukocyten beobachtet werden, welche zuvor mit einem Hefeextrakt (Zymosan) aktiviert worden sind [vgl. Capsoni et al. Int.J.Immunopharm. 10(2), 121-133 (1998)]. Eine Kultur polymorphonuclearer neutrophiler Granulocyten (PMN) wurde zusammen mit den Testsubstanzen über einen Zeitraum von 24 h bei 37 °C und 5 Vol.-% CO₂ inkubiert. Durch Zugabe von Zymosan wurde der Atmungsausbruch ausgelöst. Nach 30 min wurde die PMN-Zahl durch einen automatischen Zellzähler und die Menge an freigesetzten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in der überstehenden Flüssigkeit mit Hilfe von Luminol spektroskopisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst und verstehen sich als %-rel gegenüber dem Standard. Angegeben ist der Mittelwert von zwei Messreihen mit Dreifachbestimmung.

Tabelle 4
Immunstimulation (Angabe in %-rel.)

| Extrakt | Konz. % w/v | Anzahl Leukocyten | Freigesetzte ROS |
|----------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Blindprobe | 0 | 100 | 100 |
| Bsp. 3 | 0,01 | 99 \pm 3 | 165 \pm 7 |

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen das Immunsystem stimulieren und die körpereigenen Abwehrkräfte insbesondere der Hautzellen nachhaltig stärken.

Ex-vivo Bestimmung des Moisturising-Effektes

Das trockene Stratum Corneum ist ein dielektrisches Medium mit schwacher Leitfähigkeit. Wird ihm Feuchtigkeit zugeführt, nimmt die Leitfähigkeit infolge des bipolaren Charakters der Wassermoleküle zu. Die Konduktometrie stellt daher ein geeignetes Verfahren dar, um den Hydratationszustand des Stratum Corneums zu bestimmen. Wird durch Zugabe von Testsubstanzen die Leitfähigkeit verbessert, kann darauf geschlossen werden, dass diese einen feuchtigkeitsspendenden Effekt besitzen. Zur Untersuchung wurde ein in-vitro Hautmodell verwendet, welches zuvor nach der Vorschrift von Obata und Tagami in J.Soc.Cosmet.Chem., 41, 235-242 (1990) hergestellt worden war. Die Präparate wurden in Kammern definierter Luftfeuchtigkeit equilibriert und dann unter drei bzw. vier verschiedenen Bedingungen getestet:

- Kontrollversuch ohne Behandlung
- Blindversuch mit Placebo-Behandlung
- Erfindungsgemäßer Versuch mit Testsubstanz
- Vergleichsversuch mit Standardzubereitung

Die Leitfähigkeitsmessungen wurden jeweils vor der Behandlung und danach über einen Zeitraum von 0,5 bis 24 nach der Behandlung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5:
Hydratationsmessungen

| Extrakt | Leitfähigkeit [μ S] nach h | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | vorher | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 24 |
| Testreihe 1 | | | | | | | |
| Kontrollversuch | 27,7 | 30,2 | 32,9 | 30,0 | 33,1 | 29,2 | 32,7 |
| Placeboemulsion | 33,4 | 36,2 | 39,2 | 44,1 | 39,4 | 38,3 | 38,4 |
| 1,5 % w/v Bsp.4 | 36,9 | 95,2 | 66,9 | 55,6 | 53,7 | 54,3 | 48,2 |
| 1,5 % w/v Glycerin | 33,6 | 62,7 | 64,7 | 53,6 | 46,9 | 52,0 | 55,1 |

Tabelle 5:
Hydratationsmessungen (Forts.)

| Extrakt | Leitfähigkeit [μS] nach h | | | | | | |
|--------------------|--|------|------|------|------|------|------|
| | vorher | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 24 |
| Testreihe 2 | | | | | | | |
| Kontrollversuch | 24,5 | 26,2 | 28,3 | 28,2 | 25,3 | 25,3 | 23,1 |
| Placeboemulsion | 17,8 | 39,0 | 33,5 | 29,1 | 26,5 | 26,9 | 28,8 |
| 1,5 % w/v Bsp.2 | 22,9 | 64,5 | 48,1 | 44,9 | 45,3 | 42,0 | 35,4 |

Die Beispiele zeigen, dass durch Zugabe der Testsubstanzen der Hydratationszustand des Stratum Corneums auch im Vergleich mit bekannten Feuchtigkeitsmitteln signifikant verbessert wird. Bei Einsatz einer Creme mit 1,5 Gew.-% des Extraktes nach Bsp.4 wurde schon nach 30 min eine Verbesserung der Hydratation um mehr als 160 % festgestellt, während eine Vergleichscreme mit einer gewichtsgleichen Menge an Glycerin nur eine Verbesserung um rund 75 % erbrachte.

In-vivo Messung des Moisturising-Effektes

Analog zur ex-vivo Bestimmung kann der Hydratationszustand der Haut auch in-vivo mit Hilfe der Konduktometrie im Rahmen einer nicht invasiven Messung bestimmt werden. Dazu wird auf einer Fläche von 4 cm² der Innenseite des Unterarmes zunächst die Leitfähigkeit ohne Behandlung mit der Testsubstanz bestimmt (T0-Wert). Anschließend werden 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Testsubstanz aufgetragen, 15 min getrocknet und danach erneut die Leitfähigkeit bestimmt (T15-Wert). Zur Kontrolle wird zudem die Leitfähigkeit einer benachbarten Hautpartie gemessen, die nicht mit der Testsubstanz behandelt worden war. Die Ergebnisse werden als prozentuales Verhältnis T15/T0 ausgedrückt und sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6:
Hydratationsmessungen [%-rel.]

| Extrakt | Verbesserung der Hydratation T15/T0 |
|---------|-------------------------------------|
| Bsp.1 | 7,3 |
| Bsp.2 | 9,3 |
| Bsp.4 | 19,6 |

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen den Hydratationszustand der Haut signifikant verbessern.

Verbesserung der Hautrauhigkeit

Den Einfluss, den Testsubstanzen auf die Rauigkeit bzw. Weichheit der Haut ausüben, kann in vivo mit Hilfe der Friktimetrie bestimmt werden. Das Prinzip dieser Messung beruht darauf, dass mit Hilfe eines Rotationskörpers ein konstanter Druck auf die Hautoberfläche ausgeübt wird. Gemessen wird die dafür erforderliche Kraft über die der Friktionskoeffizient ermittelt werden kann. Die aufzuwendende Kraft ist direkt von der Hautrauhigkeit abhängig. Daraus ergibt sich, dass der Koeffizient umso größer ist, je höher der Hydratationszustand der Haut, d.h. die Weichheit ist. Dazu wird auf einer Fläche von 9 cm² der Innenseite des Unterarmes zunächst die Friktion ohne Behandlung mit der Testsubstanz bestimmt (T0-Wert). Anschließend werden 4 µl/cm² Testsubstanz aufgetragen, 15 min getrocknet und danach erneut die Friktion bestimmt (T15-Wert). Zur Kontrolle wird zudem die Leitfähigkeit einer benachbarten Hautpartie gemessen, die nicht mit der Testsubstanz behandelt worden war. Die Ergebnisse werden als prozentuales Verhältnis T15/T0 ausgedrückt und sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7:
Friktionsmessungen [%-rel.]

| Extrakt | Verbesserung der Hautrauhigkeit T15/T0 |
|----------------|---|
| Bsp.1 | 6 |
| Bsp.2 | 73 |
| Bsp.4 | 28 |
| Bsp.6 | 130 |

Die Ergebnisse zeigen, dass die Testsubstanzen die Rauigkeit der Haut signifikant verbessern und sie deutlich weicher machen.

In der nachfolgenden Tabelle 8 sind eine Reihe von Formulierungsbeispielen gegeben.

Tabelle 8**Beispiele für kosmetische Zubereitungen (Wasser, Konservierungsmittel ad 100 Gew.-%)**

| Zusammensetzung (INCI) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Emulgade® SE Glyceryl Sterate (and) Ceteareth 12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and) Cetyl Palmitate | 5,0 | 5,0 | 4,0 | - | - | 5,0 | 5,0 | 4,0 | - | - |
| Eumulgin® B1 Ceteareth-12 | - | - | 1,0 | - | - | - | - | 1,0 | - | - |
| Lameform® TGI Polyglyceryl-3 Isostearate | - | - | - | 4,0 | - | - | - | - | 4,0 | - |
| Dehymuls® PGPH Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate | - | - | - | - | 4,0 | - | - | - | - | 4,0 |
| Monomuls® 90-O 18 Glyceryl Oleate | - | - | - | 2,0 | - | - | - | - | 2,0 | - |
| Cetiol® HE PEG-7 Glyceryl Cocoate | - | - | - | - | 2,0 | - | - | - | - | 2,0 |
| Cetiol® OE Dicaprylyl Ether | - | - | - | 5,0 | 6,0 | - | - | - | 5,0 | 6,0 |
| Cetiol® PGL Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate | - | - | 3,0 | 10,0 | 9,0 | - | - | 3,0 | 10,0 | 9,0 |
| Cetiol® SN Cetearyl Isononanoate | 3,0 | 3,0 | - | - | - | 3,0 | 3,0 | - | - | - |
| Cetiol® V Decyl Oleate | 3,0 | 3,0 | - | - | - | 3,0 | 3,0 | - | - | - |
| Myritol® 318 Coco Caprylate Caprate | - | - | 3,0 | 5,0 | 5,0 | - | - | 3,0 | 5,0 | 5,0 |
| Bees Wax | - | - | - | 7,0 | 5,0 | - | - | - | 7,0 | 5,0 |
| Nutrilan® Elastin E20 Hydrolyzed Elastin | 2,0 | - | - | - | - | 2,0 | - | - | - | - |
| Nutrilan® I-50 Hydrolyzed Collagen | - | 2,0 | - | - | - | - | 2,0 | - | - | - |
| Gluadin® AGP Hydrolyzed Wheat Gluten | - | - | 0,5 | - | - | - | - | 0,5 | - | - |
| Gluadin® WK Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein | - | - | - | 0,5 | 0,5 | - | - | - | 0,5 | 0,5 |
| Extrakt Bsp. 2 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | - | - | - | - | - |
| Extrakt Bsp. 6 | - | - | - | - | - | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Hydagen® CMF Chitosan | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Magnesium Sulfate Hepta Hydrate | - | - | - | 1,0 | 1,0 | - | - | - | 1,0 | 1,0 |
| Glycerin (86 Gew.-%lg) | 3,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 3,0 |

(1, 6) Softcreme, (2, 3, 7, 8) Feuchtigkeitsemulsion, (4, 5, 9, 10) Nachtcreme

Patentansprüche

1. Kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe, dadurch erhältlich, dass man Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte fermentiert.
2. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffen, bei dem man Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte fermentiert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass man
 - (a) Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte zerkleinert und/oder auspresst und/oder extrahiert und zu einer Fermentationsbrühe verarbeitet,
 - (b) gegebenenfalls die Fermentationsbrühe pasteurisiert bzw. sterilisiert,
 - (c) die so vorbereitete Fermentationsbrühe mit den Mikroorganismen inoculiert,
 - (d) die so inoculierte Fermentationsbrühe fermentiert, und gegebenenfalls
 - (e) nach Beendigung der Fermentation die Fermentationsbrühe aufarbeitet und die Wirkstoffe abtrennt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 2 und/oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Pflanzenbestandteile und/oder pflanzliche Extrakte fermentiert, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Pflanzen, die gebildet wird von Kartoffeln, Reis, Soja, Weizen, Gerste, Hafer, Roggen, Buchweizen, Bohnen, Erbsen, Leinsamen, Baumwolle, Sesam, Lupinen, Raps, Hanf, Cocuspalme, Sonnenblumen, Luzerne, Hibiscus, Maca, Quinoa, Mandel, Moringa, Seide, Baobab, Cassia, Irvingia, Distel und Ölpalme.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass man als Pflanzenbestandteile pflanzliche Ausgangsstoffe ausgewählt aus der Gruppe der Samen, Knollen, Wurzeln, Blätter, Früchte in zerkleinerter und/oder ausgepresster und/oder extrahierter Form, sowie Proteinkonzentrate, -hydrolysate oder -isolate einsetzt.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass man eine Extraktion im schwach alkalischen Bereich durchführt.

7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Fermentationsbrühen auf einen pH-Wert im Bereich von 4,5 bis 8,5 einstellt.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Pasteurisierung bzw. Sterilisierung bei einer Temperatur im Bereich von 60 bis 135 °C durchführt.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Pasteurisierung bzw. Sterilisierung über einen Zeitraum von 1 bis 30 min durchführt.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Fermentation in Gegenwart einer Mischung verschiedener Mikroorganismus durchführt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Mischungen verschiedener Mikroorganismen einsetzt, die wenigstens einen Vertreter aus der Gruppe *Lactobacillus*, *Lactococcus* und *Leuconostoc* enthalten.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 9 und/oder 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Mischungen verschiedener Mikroorganismen einsetzt, die wenigstens eine Hefe enthalten.
13. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 9 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Mikroorganismen einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus caucasicus*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus delbruecki*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefirgranum*, *Lactobacillus parakefir*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*, *Lactococcus lactis* subsp. *diacetylactis*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Lactococcus plantarum*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc citroverum*, *Leuconostoc dextranicum*, *Leuconostoc kefir*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Candida kefir*, *Candida tenuis*, *Kluyveromyces bulgaricus*, *Kluyveromyces fragilis*, *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces carbagali*, *Saccharomyces carlbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces delbrueckii*, *Saccharomyces florentinus*, *Saccharomyces globosus*, *Saccharomyces kefir*, *Saccharomyces marxianus*,

Saccharomyces, unisporus, Torula homii, Torula kefir, Streptococcus thermophilus, Streptococcus durans, Acetobacter aceti und Acetobacter rasens sowie deren Gemische.

14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 9 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Milchsäurebakterien in Mengen von 10^2 bis 10^8 cfu/ml einsetzt.
15. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 9 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Hefen in Mengen von 10^2 bis 10^7 cfu/ml einsetzt.
16. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Fermentation bei Temperaturen im Bereich von 10 bis 47 °C durchführt.
17. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Fermentation über einen Zeitraum von 12 bis 48 h durchführt.
18. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Wirkstoffe von der Fermentationsbrühe durch Zentrifugieren, Membranfiltration, Flüssig-Flüssig-Extraktion, Festphasenextraktion, Chromatographie oder Niederschlagen aus Lösemitteln abtrennt.
19. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die in den Fermentationsprodukten noch enthaltenen Mikroorganismen durch thermische Behandlung zerstört oder abtrennt.
20. Kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Wirkstoffe nach Anspruch 1.
21. Zubereitungen nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Wirkstoffe in Mengen von 0,01 bis 5 Gew.-% - bezogen auf die Mittel – enthalten.
22. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen.
23. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Stimulierung des Wachstums und des Überlebens von Fibroblasten.

24. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Stimulierung der GHS-Konzentration in den Zellen.
25. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 als anti-inflammatorische Agentien.
26. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zum Schutz von Haut und Haaren gegen UV-Strahlung.
27. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Immunstimulation des Metabolismus.
28. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Falten sowie zur Vitalisierung und Verjüngung der Haut.
29. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Stärkung der Abwehrkräfte von Haut- und Haarfollikeln gegen Umweltgifte und oxidativen Stress.
30. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Stimulierung der Fibroblasten zur Bildung von dermalen Makromolekülen.
31. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Akne vulgaris oder Seborrhoe.
32. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 als Feuchtigkeitsregulatoren in der Haut.
33. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Inhibierung von Collagenasen und Elastasen.
34. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 als Regulatoren für die Melanogenese in Haut und Haaren.
35. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 als Entschleimungsmittel.
36. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zum Schutz gegen Hautalterung.

37. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zum Schutz gegen Umweltgifte.
38. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Stimulation des Haarwuchses.
39. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 zur Herstellung kosmetischer Mittel für die empfindliche Haut.
40. Verwendung von Wirkstoffen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in Form von Mikro- oder Nanokapseln eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78 A61K8/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data, FSTA, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 14, 31 December 1998 (1998-12-31) & JP 10 229841 A (YAKULT HONSHA CO LTD), 2 September 1998 (1998-09-02) abstract ----- -/-- | 1-4 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2003

Date of mailing of the international search report

09/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Le Cornec, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00066

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|---|
| X | P. KOTZEKIDOU ET AL: "Fermentation characteristics of Lactobacilli in Okra (Hibiscus esculentus) juice" JOURNAL OF FOOD SCIENCE., vol. 52, no. 2, 1987, pages 487-490, XP001108974 INSTITUTE OF FOOD TECHNOLOGISTS. CHICAGO., US ISSN: 0022-1147 das ganze Dokument besonders Seite 487, linke Spalte letzter Absatz page 488; table 1 | 1-4,6,7, 10-13, 16,17 |
| X | GB 1 113 935 A (OTTO HEIGL) 15 May 1968 (1968-05-15) the whole document | 1-4 |
| X | EP 1 120 108 A (YAKULT HONSHA KK) 1 August 2001 (2001-08-01) page 2, line 40 -page 3; examples claims | 1-5,8, 16-18, 20,22, 28,30, 32,36 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 199638 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1996-382251 XP002215122 & KR 9 410 265 B (CHEIL SUGAR & CO LTD), 22 October 1994 (1994-10-22) abstract | 1-3,7, 11-13,17 |
| X | WO 97 49303 A (HEIJMEN VINCENT H M ;QUEST INT (NL); HOOGLAND MARTIN (NL); KEULTJE) 31 December 1997 (1997-12-31) page 3, line 25 -page 4, line 7; examples claims | 1-3,13, 17 |
| X | EP 0 894 494 A (AMWAY CORP) 3 February 1999 (1999-02-03) the whole document | 1,2,5, 20-22 |
| X | WO 99 08694 A (RASO ERZSEBET ;SZENDE BELA (HU); HIDVEGI MATE (HU); LAPIS KAROLY () 25 February 1999 (1999-02-25) claims; examples 1,2 | 1,2,4,5, 16-18, 22,27 |
| X | US 5 728 384 A (TOKUYAMA TAKASHI) 17 March 1998 (1998-03-17) the whole document | 1-6,8, 16-18, 20,22 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00066

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|---|
| X | EP 0 649 603 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 26 April 1995 (1995-04-26) claims; examples | 1, 2, 35, 37 |
| A | WO 98 46205 A (PAULY GILLES ;SEROBIOLOGIQUES SOCIETE ANONYM (FR)) 22 October 1998 (1998-10-22) le document enentier plus particulièrement page 11, line 26 -page 12, line 8 claims | 1-40 |
| A | EP 0 692 258 A (OREAL) 17 January 1996 (1996-01-17) page 4; example 1 | 1-40 |
| A | WO 01 15713 A (DELUCA DARYL L ;DELUCA DENIS R (US); BIOTICS RES CORP (US); SPARKS) 8 March 2001 (2001-03-08) | |
| A | DATABASE WPI Week 200130 Derwent Publications Ltd., London, GB; Page 13, AN 2001-285641 XP002236552 "skin external preparation, comprises extracts of Lepidium genus and Brassica campestris rape seed plant, both belonging to cruciferae family" & JP 2001 039854 A (SANKO BUSSAN KK), 13 February 2001 (2001-02-13) abstract | |
| A | WO 96 03998 A (UNIV SASKATCHEWAN) 15 February 1996 (1996-02-15) | |
| P,X | US 2003/003169 A1 (KUNG-MING LU) 2 January 2003 (2003-01-02) the whole document | 1, 2, 5, 8, 10-13, 16-20, 22, 27 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00066

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| JP 10229841 | A | 02-09-1998 | NONE | |
| GB 1113935 | A | 15-05-1968 | BE 666574 A CH 468829 A DE 1467934 A1 FR 1444379 A NL 6508713 A | 03-11-1965 28-02-1969 23-01-1969 01-07-1966 11-01-1966 |
| EP 1120108 | A | 01-08-2001 | BR 9914476 A EP 1120108 A1 US 6461627 B1 WO 0021501 A1 | 26-06-2001 01-08-2001 08-10-2002 20-04-2000 |
| KR 9410265 | B | 22-10-1994 | KR 9410265 B1 | 22-10-1994 |
| WO 9749303 | A | 31-12-1997 | AU 3173497 A WO 9749303 A1 | 14-01-1998 31-12-1997 |
| EP 0894494 | A | 03-02-1999 | US 5888521 A US 6074647 A CN 1211419 A ,B EP 0894494 A2 JP 3091727 B2 JP 11092392 A | 30-03-1999 13-06-2000 24-03-1999 03-02-1999 25-09-2000 06-04-1999 |
| WO 9908694 | A | 25-02-1999 | HU 9801797 A2 AT 227580 T AU 754815 B2 AU 8880298 A BG 104220 A BR 9811936 A CA 2300208 A1 CN 1275915 T DE 69809434 D1 EE 200000078 A EP 1003536 A1 WO 9908694 A1 JP 2001515043 T NO 20000675 A PL 338891 A1 SK 1822000 A3 TR 200000404 T2 US 6355474 B1 | 28-05-1999 15-11-2002 28-11-2002 08-03-1999 30-11-2000 05-09-2000 25-02-1999 06-12-2000 19-12-2002 16-10-2000 31-05-2000 25-02-1999 18-09-2001 30-03-2000 20-11-2000 12-09-2000 21-09-2000 12-03-2002 |
| US 5728384 | A | 17-03-1998 | CA 2115707 A1 EP 0620007 A1 JP 6298658 A DE 69420301 D1 DE 69420301 T2 | 17-08-1994 19-10-1994 25-10-1994 07-10-1999 11-05-2000 |
| EP 0649603 | A | 26-04-1995 | AU 670378 B2 AU 6690094 A DE 69426186 D1 DE 69426186 T2 DK 649603 T3 EP 0649603 A1 JP 2894837 B2 KR 236373 B1 | 11-07-1996 12-12-1994 30-11-2000 17-05-2001 27-11-2000 26-04-1995 24-05-1999 15-12-1999 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00066

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| EP 0649603 | A | US 6228358 B1 CA 2139937 A1 WO 9426133 A1 US 2002064518 A1 | 08-05-2001 24-11-1994 24-11-1994 30-05-2002 |
| WO 9846205 | A 22-10-1998 | FR 2762211 A1 WO 9846205 A1 AT 214266 T AU 7340098 A DE 69804203 D1 DE 69804203 T2 EP 0975322 A1 JP 2001518910 T US 6379719 B1 ES 2175706 T3 | 23-10-1998 22-10-1998 15-03-2002 11-11-1998 18-04-2002 24-10-2002 02-02-2000 16-10-2001 30-04-2002 16-11-2002 |
| EP 0692258 | A 17-01-1996 | FR 2722100 A1 AT 146966 T CA 2153546 A1 DE 69500125 D1 DE 69500125 T2 EP 0692258 A1 ES 2098996 T3 JP 2883835 B2 JP 8092117 A US 5653984 A | 12-01-1996 15-01-1997 12-01-1996 13-02-1997 30-04-1997 17-01-1996 01-05-1997 19-04-1999 09-04-1996 05-08-1997 |
| WO 0115713 | A 08-03-2001 | US 6093421 A AU 7390200 A EP 1263448 A1 WO 0115713 A1 | 25-07-2000 26-03-2001 11-12-2002 08-03-2001 |
| JP 2001039854 | A 13-02-2001 | NONE | |
| WO 9603998 | A 15-02-1996 | US 5597807 A US 5688772 A AU 708892 B2 AU 3338495 A CA 2196082 A1 WO 9603998 A1 DE 69521206 D1 EP 0773786 A1 JP 10503495 T | 28-01-1997 18-11-1997 12-08-1999 04-03-1996 15-02-1996 15-02-1996 12-07-2001 21-05-1997 31-03-1998 |
| US 2003003169 | A1 02-01-2003 | US 2002182274 A1 CN 1375314 A EP 1243274 A2 US 2003008023 A1 US 2002168432 A1 | 05-12-2002 23-10-2002 25-09-2002 09-01-2003 14-11-2002 |

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internat. Patentzeichen

PCT/EP 03/00066

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/78 A61K8/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data, FSTA, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 14, 31. Dezember 1998 (1998-12-31) & JP 10 229841 A (YAKULT HONSHA CO LTD), 2. September 1998 (1998-09-02) Zusammenfassung --- -/-- | 1-4 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Le Cornec, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00066

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|---|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | P. KOTZEKIDOU ET AL: "Fermentation characteristics of Lactobacilli in Okra (Hibiscus esculentus) juice" JOURNAL OF FOOD SCIENCE., Bd. 52, Nr. 2, 1987, Seiten 487-490, XP001108974 INSTITUTE OF FOOD TECHNOLOGISTS. CHICAGO., US ISSN: 0022-1147 das ganze Dokument besonders Seite 487, linke Spalte letzter Absatz Seite 488; Tabelle 1 ---- | 1-4,6,7, 10-13, 16,17 |
| X | GB 1 113 935 A (OTTO HEIGL) 15. Mai 1968 (1968-05-15) das ganze Dokument ---- | 1-4 |
| X | EP 1 120 108 A (YAKULT HONSHA KK) 1. August 2001 (2001-08-01) Seite 2, Zeile 40 -Seite 3; Beispiele Ansprüche ---- | 1-5,8, 16-18, 20,22, 28,30, 32,36 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 199638 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1996-382251 XP002215122 & KR 9 410 265 B (CHEIL SUGAR & CO LTD), 22. Oktober 1994 (1994-10-22) Zusammenfassung ---- | 1-3,7, 11-13,17 |
| X | WO 97 49303 A (HEIJMEN VINCENT H M ;QUEST INT (NL); HOOGLAND MARTIN (NL); KEULTJE) 31. Dezember 1997 (1997-12-31) Seite 3, Zeile 25 -Seite 4, Zeile 7; Beispiele Ansprüche ---- | 1-3,13, 17 |
| X | EP 0 894 494 A (AMWAY CORP) 3. Februar 1999 (1999-02-03) das ganze Dokument ---- | 1,2,5, 20-22 |
| X | WO 99 08694 A (RASO ERZSEBET ;SZENDE BELA (HU); HIDVEGI MATE (HU); LAPIS KAROLY () 25. Februar 1999 (1999-02-25) Ansprüche; Beispiele 1,2 ---- | 1,2,4,5, 16-18, 22,27 |
| X | US 5 728 384 A (TOKUYAMA TAKASHI) 17. März 1998 (1998-03-17) das ganze Dokument ----- -/-- | 1-6,8, 16-18, 20,22 |

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Alkenzeichen

PCT/EP 03/00066

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|---------------------------------------|
| X | EP 0 649 603 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 26. April 1995 (1995-04-26) Ansprüche; Beispiele | 1,2,35, 37 |
| A | WO 98 46205 A (PAULY GILLES ;SEROBIOLOGIQUES SOCIETE ANONYM (FR)) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) le document en entier plus particulièrement Seite 11, Zeile 26 -Seite 12, Zeile 8 Ansprüche | 1-40 |
| A | EP 0 692 258 A (OREAL) 17. Januar 1996 (1996-01-17) Seite 4; Beispiel 1 | 1-40 |
| A | WO 01 15713 A (DELUCA DARYL L ;DELUCA DENIS R (US); BIOTICS RES CORP (US); SPARKS) 8. März 2001 (2001-03-08) | |
| A | DATABASE WPI Week 200130 Derwent Publications Ltd., London, GB; Page 13, AN 2001-285641 XP002236552 "skin external preparation, comprises extracts of Lepidium genus and Brassica campestris rape seed plant, both belonging to cruciferae family" & JP 2001 039854 A (SANKO BUSSAN KK), 13. Februar 2001 (2001-02-13) Zusammenfassung | |
| A | WO 96 03998 A (UNIV SASKATCHEWAN) 15. Februar 1996 (1996-02-15) | |
| P,X | US 2003/003169 A1 (KUNG-MING LU) 2. Januar 2003 (2003-01-02) das ganze Dokument | 1,2,5,8, 10-13, 16-20, 22,27 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00066

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 23-38 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Regel 39.1 IV PCT), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00066

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|
| JP 10229841 | A | 02-09-1998 | KEINE | | |
| GB 1113935 | A | 15-05-1968 | BE | 666574 A | 03-11-1965 |
| | | | CH | 468829 A | 28-02-1969 |
| | | | DE | 1467934 A1 | 23-01-1969 |
| | | | FR | 1444379 A | 01-07-1966 |
| | | | NL | 6508713 A | 11-01-1966 |
| EP 1120108 | A | 01-08-2001 | BR | 9914476 A | 26-06-2001 |
| | | | EP | 1120108 A1 | 01-08-2001 |
| | | | US | 6461627 B1 | 08-10-2002 |
| | | | WO | 0021501 A1 | 20-04-2000 |
| KR 9410265 | B | 22-10-1994 | KR | 9410265 B1 | 22-10-1994 |
| WO 9749303 | A | 31-12-1997 | AU | 3173497 A | 14-01-1998 |
| | | | WO | 9749303 A1 | 31-12-1997 |
| EP 0894494 | A | 03-02-1999 | US | 5888521 A | 30-03-1999 |
| | | | US | 6074647 A | 13-06-2000 |
| | | | CN | 1211419 A ,B | 24-03-1999 |
| | | | EP | 0894494 A2 | 03-02-1999 |
| | | | JP | 3091727 B2 | 25-09-2000 |
| | | | JP | 11092392 A | 06-04-1999 |
| WO 9908694 | A | 25-02-1999 | HU | 9801797 A2 | 28-05-1999 |
| | | | AT | 227580 T | 15-11-2002 |
| | | | AU | 754815 B2 | 28-11-2002 |
| | | | AU | 8880298 A | 08-03-1999 |
| | | | BG | 104220 A | 30-11-2000 |
| | | | BR | 9811936 A | 05-09-2000 |
| | | | CA | 2300208 A1 | 25-02-1999 |
| | | | CN | 1275915 T | 06-12-2000 |
| | | | DE | 69809434 D1 | 19-12-2002 |
| | | | EE | 200000078 A | 16-10-2000 |
| | | | EP | 1003536 A1 | 31-05-2000 |
| | | | WO | 9908694 A1 | 25-02-1999 |
| | | | JP | 2001515043 T | 18-09-2001 |
| | | | NO | 20000675 A | 30-03-2000 |
| | | | PL | 338891 A1 | 20-11-2000 |
| | | | SK | 1822000 A3 | 12-09-2000 |
| | | | TR | 200000404 T2 | 21-09-2000 |
| | | | US | 6355474 B1 | 12-03-2002 |
| US 5728384 | A | 17-03-1998 | CA | 2115707 A1 | 17-08-1994 |
| | | | EP | 0620007 A1 | 19-10-1994 |
| | | | JP | 6298658 A | 25-10-1994 |
| | | | DE | 69420301 D1 | 07-10-1999 |
| | | | DE | 69420301 T2 | 11-05-2000 |
| EP 0649603 | A | 26-04-1995 | AU | 670378 B2 | 11-07-1996 |
| | | | AU | 6690094 A | 12-12-1994 |
| | | | DE | 69426186 D1 | 30-11-2000 |
| | | | DE | 69426186 T2 | 17-05-2001 |
| | | | DK | 649603 T3 | 27-11-2000 |
| | | | EP | 0649603 A1 | 26-04-1995 |
| | | | JP | 2894837 B2 | 24-05-1999 |
| | | | KR | 236373 B1 | 15-12-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00066

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0649603 A | | US 6228358 B1 | 08-05-2001 |
| | | CA 2139937 A1 | 24-11-1994 |
| | | WO 9426133 A1 | 24-11-1994 |
| | | US 2002064518 A1 | 30-05-2002 |
| WO 9846205 A | 22-10-1998 | FR 2762211 A1 | 23-10-1998 |
| | | WO 9846205 A1 | 22-10-1998 |
| | | AT 214266 T | 15-03-2002 |
| | | AU 7340098 A | 11-11-1998 |
| | | DE 69804203 D1 | 18-04-2002 |
| | | DE 69804203 T2 | 24-10-2002 |
| | | EP 0975322 A1 | 02-02-2000 |
| | | JP 2001518910 T | 16-10-2001 |
| | | US 6379719 B1 | 30-04-2002 |
| | | ES 2175706 T3 | 16-11-2002 |
| EP 0692258 A | 17-01-1996 | FR 2722100 A1 | 12-01-1996 |
| | | AT 146966 T | 15-01-1997 |
| | | CA 2153546 A1 | 12-01-1996 |
| | | DE 69500125 D1 | 13-02-1997 |
| | | DE 69500125 T2 | 30-04-1997 |
| | | EP 0692258 A1 | 17-01-1996 |
| | | ES 2098996 T3 | 01-05-1997 |
| | | JP 2883835 B2 | 19-04-1999 |
| | | JP 8092117 A | 09-04-1996 |
| | | US 5653984 A | 05-08-1997 |
| WO 0115713 A | 08-03-2001 | US 6093421 A | 25-07-2000 |
| | | AU 7390200 A | 26-03-2001 |
| | | EP 1263448 A1 | 11-12-2002 |
| | | WO 0115713 A1 | 08-03-2001 |
| JP 2001039854 A | 13-02-2001 | KEINE | |
| WO 9603998 A | 15-02-1996 | US 5597807 A | 28-01-1997 |
| | | US 5688772 A | 18-11-1997 |
| | | AU 708892 B2 | 12-08-1999 |
| | | AU 3338495 A | 04-03-1996 |
| | | CA 2196082 A1 | 15-02-1996 |
| | | WO 9603998 A1 | 15-02-1996 |
| | | DE 69521206 D1 | 12-07-2001 |
| | | EP 0773786 A1 | 21-05-1997 |
| | | JP 10503495 T | 31-03-1998 |
| US 2003003169 A1 | 02-01-2003 | US 2002182274 A1 | 05-12-2002 |
| | | CN 1375314 A | 23-10-2002 |
| | | EP 1243274 A2 | 25-09-2002 |
| | | US 2003008023 A1 | 09-01-2003 |
| | | US 2002168432 A1 | 14-11-2002 |